Aus der Universitäts-Frauenklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. K.-H. Wulf

---

# DIE BEDEUTUNG DER FIBRINOIDABLAGERUNGEN IN DER MENSCHLICHEN PLACENTA

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfasst und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Gudrun Kubelik
aus Kronach

Würzburg, den 28.11.1979

1980

Aus der Universitäts-Frauenklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. K.-H. Wulf

---

# DIE BEDEUTUNG DER FIBRINOIDABLAGERUNGEN IN DER MENSCHLICHEN PLACENTA

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfasst und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Gudrun Kubelik

aus Kronach

Würzburg, den 28.11.1979

| | |
|---|---|
| Referent : | PD Dr. med. Jochen Gille |
| Korreferent : | Prof. Dr. med. K.-H. Wulf |
| Dekan : | Prof. Dr. med. K.-H. Wulf |

Tag der mündlichen Prüfung: 25.2.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis:


| | |
|---|---|
| Einleitung | 1 |
| Material und Methodik | 5 |
| Ergebnisse | 7 |
| Diskussion | 9 |
| Tabellen und Abbildungen | 13 |
| Tabellen | 14 |
| Abbildungen | 20 |
| Literaturverzeichnis | 23 |

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543521_0080

# Die Bedeutung der Fibrinoidablagerungen in der menschlichen Placenta

Einleitung: Einleitend soll zunächst über eine dem Fibrinoid ähnliche Substanz gesprochen werden, die seit langem in Verdacht steht, Zeichen einer immunologischen Reaktion zu sein: das Amyloid. Abgesehen von den sog. primären Amyloidosen unklarer Genese wird Amyloid häufig bei chronischen Entzündungen gefunden; als Erklärung wird die langandauernde antigene Stimulierung durch Krankheitserreger angenommen. Ausserdem wird Amyloid bei Männern über 70 Jahren in einem Prozentsatz von über 50 % beobachtet (HIJMANS, 1975). Mit dieser Vermehrung des Amyloid im Alter ist eine nachlassende Leistung des Immunsystems in Zusammenhang gebracht worden bei einem Ansteigen des Autoantikörper-Titers (WALFORD, 1974). Hatte man früher angenommen, dass alle gegen körpereigenes Gewebe gerichteten Lymphozytenklone während der Embryonalzeit unwirksam werden (BURNET, 1974), so glaubt man jetzt, dass diese gegen körpereigenes Gewebe gerichteten Antikörper im Alter, wenn das übrige Immunsystem in seiner Leistungsfähigkeit nachlässt, wieder an Bedeutung gewinnen (FISCHER und WEKERLE, 1975). Das gehäufte Auftreten von Autoimmunerkrankungen im Alter liesse sich dadurch erklären.

In einer Studie von BURSTEIN et al. (1973) werden die färberischen Eigenschaften von Amyloid und Fibrinoid verglichen. Dabei färben sich beide Substanzen mit Haematoxylin-Eosin, Kongo-Rot und Periodic acid-Schiff (PAS) gleich, auch mit Kristall-Violett zeigen sie die gleiche Metachromasie. Mit Thioflavin-T findet sich in beiden eine gelbe Fluoreszenz im UV-Licht. Weitere Untersuchungen zur Anfärbbarkeit von Amyloid und Fibrinoid stammen von BENEKE et al. (1970).

Damit scheint aufgrund der morphologischen Aehnlichkeit die Frage gerechtfertigt zu sein, ob Fibrinoid und Amyloid auch funktionelle Gemeinsamkeiten aufweisen, die einen Aufschluss über die immunologische Beziehung zwischen Mutter und Kind geben könnten. Diese Analogie ist um so verführerischer, als man die Rätselhaftigkeit dieser Beziehung bisher nicht klären konnte. Denn die über 40 Wochen andauernde Toleranz von allogenem Gewebe im Körper der Mutter hat in der gesamten Immunbiologie keine Parallelen. Stellt Amyloid für chronische Infekte sowie im Alter auftretende Störungen des Immunsystems ein sichtbares Substrat dar, wäre dies für Fibrinoid genauso denkbar: Zeichen einer immunologischen Auseinandersetzung zwischen Mutter und Kind zu sein.

In der menschlichen Placenta ist Fibrinoid an mehreren Stellen zu finden (Abb. 1):

1. In und unter der Chorionplatte (LANGHANS)
2. Zwischen den Zotten
3. In den Zotten mit teilweisem oder vollständigem Ersatz des Stromas
4. In dem iuxta-intervillösen Abschnitt der Basalplatte (ROHR) und den dort entstehenden Placentasepten
5. An und in der Basalplatte (NITABUCH).

Diesen Fibrinoidablagerungen ist unterschiedliches Interesse zugewendet worden. Besonders untersucht wurde bisher der NITABUCH'sche Fibrinoidstreifen, der sich in der "Kampfzone" zwischen mütterlichem und fetalem Gewebe befindet. Trophoblast und Decidua, die nie in direktem Kontakt miteinander sind, werden durch Fibrinoid getrennt. Degeneriertes Cytoplasma von Decidua und/oder Trophoblast kommt als Ausgangsmaterial in Frage. Eine andere Möglichkeit wäre die Präcipitation saurer Mucopolysaccharide der Placentagrundsubstanz, die auch bei der Isolierung von Cervixbindegewebe gefunden wurde

(GROESCHEL-STEWART et al., 1973). Die meisten Autoren stimmen darin überein, dass Mutter und Fet gleichermassen an der Produktion dieses Fibrinoid beteiligt sind (McCORMICK et al., 1971).

Die Invasionsfähigkeit der hämochorialen Placenta ist auf eine nicht zelluläre Grenzschicht zwischen mütterlichem und Trophoblastgewebe angewiesen, von WYNN (1969) als non-cellular barrier bezeichnet. Es wäre denkbar, dass diese Grenzschicht eine vollständige Abschirmung des Trophoblasten gegenüber dem mütterlichen Gewebe bewirkt; dadurch könnte verhindert werden, dass Transplantationsantigene des Feten in den mütterlichen Kreislauf gelangen, und zur Bildung sensibilisierter Lymphozyten führen, die in der Lage wären, fetales Gewebe zu zerstören. Jedoch ist aus elektronenmikroskopischen Untersuchungen bekannt, dass diese Fibrinoidschicht Defekte aufweist (SIMMONS et al., 1969) und es so zum Auswandern von Zellen in beiden Richtungen kommen kann (SCHROEDER, 1975). Da es erfahrungsgemäss trotzdem nicht zur Abstossung des Feten kommt, müssen andere Mechanismen vorhanden sein, die dem Schutz des Feten dienen. Diese Lücken in der Fibrinoidschicht gestatten einer geringen Menge fetaler Antigene den Uebertritt in den mütterlichen Kreislauf. Durch diese niedrige Dosierung könnte eine wirksame Antikörperproduktion der Mutter gegen fetale Antigene ausbleiben, die Mutter entwickelt vielmehr eine Immuntoleranz. Die Möglichkeit zur gleichzeitigen Bildung blockierender Antikörper sei in diesem Zusammenhang nur erwähnt.

Die Lokalisation von Fibrinoid subchorial oder intervillös scheint pathogenetisch nicht sehr bedeutungsvoll zu sein, da die Annahme einer rein mechanischen Ablagerung hier sehr wahrscheinlich ist. Die Fibrinoidablagerungen in der Nähe des NITABUCH'schen Fibrinoidstreifen, von ROHR beschrieben, sowie in den Placentasepten, stehen nach

unserer Ansicht in so engem räumlichen Zusammenhang mit dem NITABUCH'schen Fibrinoid, dass wohl auch ein ätiologischer Zusammenhang angenommen werden kann.

Dagegen sind Fibrinoidablagerungen unter dem lichtmikroskopisch intakten Zottenepithel weder durch eine rein mechanische Ablagerung erklärbar, noch bieten sie eine andere sofort ins Auge springende Deutungsmöglichkeit. Bei vergleichenden Untersuchungen zwischen intravillös gelegenem und im NITABUCH'schen Streifen beobachteten Fibrinoid liessen sich deutliche färberische Unterschiede feststellen (BURSTEIN et.al., 1973): Mit Haematoxylin-Eosin war das NITABUCH'sche Fibrinoid stärker eosinophil als im Zottenstroma, mit Kongo-Rot liess sich im NITABUCH'schen Fibrinoidstreifen eine schwächere Reaktion als im Zottenstroma beobachten.

Bemerkenswert erscheint nicht nur diese unterschiedliche Anfärbbarkeit des intravillösen Fibrinoid, sondern auch die bereits erwähnte Aehnlichkeit mit Amyloid. Mit Kongo-Rot stellen sich intravillöses Fibrinoid und Amyloid gleich intensiv dar, ebenso stimmt das färberische Verhalten beider Substanzen bei der PAS-Färbung überein.

Die vorliegenden Untersuchungen der Tertiärzotten der menschlichen Placenta nehmen ihren Ausgang von klinischen Versuchen, in denen schwangeren Patientinnen ein Immunglobulin-G-Fragment injiziert wurde, das nach Pepsinspaltung als (Fab')2-Fragment nicht mehr placentadurchgängig war. Hier zeigten die Placenten eine Vermehrung des Fibrinoid in den Tertiärzotten (GILLE et al., 1974). Damals kam erstmals der Gedanke auf, dass Fibrinoid in den Tertiärzotten anders zu beurteilen sei, als in der "primären Kampfzone" zwischen Mutter und Kind. Findet zwar der erste und innigste Kontakt zwischen Mutter und Trophoblast in der Decidua basalis statt, stellen die weitverzweigten Tertiärzotten der

wachsenden Placenta eine weitaus grössere Berührungsfläche zwischen beiden Geweben dar; erfolgt doch gerade in den Tertiärzotten ein intensiver Austausch von Gasen, Stoffwechselprodukten und zellulären Elementen. Damit erscheinen die Tertiärzotten der menschlichen Placenta hervorragend als Studienobjekt für die immunologische Auseinandersetzung zwischen Mutter und Fet geeignet.
Die Untersuchungen wurden in verschiedene Fragestellungen aufgegliedert.

1. Lassen sich quantitative Veränderungen des Fibrinoidanteils in den Tertiärzotten im Verlauf der Schwangerschaft nachweisen?
2. Zeigt sich eine Abhängigkeit der Menge der Fibrinoidablagerungen von der EPH-Gestose? Dabei muss vorausgeschickt werden, dass die Entstehung der EPH-Gestose in Zusammenhang mit einer Veränderung der mütterlichen Reaktionslage steht im Sinne einer Hyperreaktivität der mütterlichen Lymphocyten gegenüber den fetalen Immunzellen (GILLE et al., 1977).
3. Welches Verhältnis zeigen Fibrinoidablagerungen in den Tertiärzotten zu den Fibrinoidablagerungen in Zotten jeder Grösse?

Material und Methodik

Entsprechend den unterschiedlichen Fragestellungen wurde in 3 Gruppen Material untersucht. Die erste Gruppe bestand aus 62 Placenten, die in der 9. - 42. Schwangerschaftwoche geboren wurden. EPH-Gestosen fanden sich in diesem Kollektiv nicht. Die Gruppen wurden unterteilt in die 9. - 16., 17. - 28., 29. - 36. und 37. - 42. Schwangerschaftswoche. Das Kollektiv dieser Placenten wurde entsprechend der unten angegebenen Technik auf Fibrinoidablagerungen in den Tertiärzotten untersucht.

Die zweite Gruppe bestand aus 39 Placenten nach unkomplizierter Schwangerschaft und 48 Placenten nach gestose-komplizierter Schwangerschaft, geboren zwischen der 29. - 42. Schwangerschaftswoche. Die Schwere der EPH-Gestose wurde entsprechend der Organi-

sation Gestose angegeben. Bei dieser Einteilung findet die Höhe des systolischen und diastolischen Blutdruckes, die Ausprägung prätibialer oder generalisierter Oedeme sowie die Proteinurie Berücksichtigung (Tab. 1). Die 48 Fälle nach EPH-Gestose zeigten eine etwa gleiche Verteilung auf die 3 Schweregrade. 9 Fälle konnten jedoch nicht klassifiziert werden, da der Gestose-Index nicht bestimmbar war. In dieser zweiten Gruppe wurden ebenfalls Fibrinoidablagerungen in den Tertiärzotten quantitativ bestimmt, getrennt nach vollständigem und teilweisen Ersatz des Zottenstromas.

Die dritte Gruppe bestand aus insgesamt 20 Placenten, zwischen der 39. - 42. Schwangerschaftswoche geboren, 10 nach unkomplizierter Gravidität, 10 nach EPH-Gestose. In diesen Placenten wurde nicht nur nach Fibrinoidablagerungen in den Tertiärzotten mit teilweisem oder vollständigen Ersatz des Stromas, sondern nach Fibrinoidablagerungen in Zotten aller Grösse gefahndet.

Die Placenten wurden entweder unmittelbar post partum aufgearbeitet oder bis zu diesem Zeitpunkt im Kühlschrank aufbewahrt. Soweit dies die Grösse des Materials zuliess, wurde in 1 cm breite Streifen lamelliert und an unterschiedlichen, makroskopisch unauffälligen Partien Gewebe zur histologischen Untersuchung entnommen und das Material zunächst in Formalin fixiert. Entsprechend der Menge des vorhandenen Materials wurden je Placenta 2 - 5 Paraffinschnitte angefertigt und mit Haematoxylin-Eosin, grösstenteils auch mit PAS, angefärbt. Von den Placenten der beiden ersten Untersuchungsgruppen wurden insgesamt mindestens 1.000 Zotten je Fall beurteilt und der Prozentsatz der vollständig bzw. teilweise fibrinoid umgewandelten Zotten bestimmt (Abb. 2 - 4 ). Es wurden in den beiden ersten Gruppen nur die Tertiärzotten berücksichtigt, definiert durch einen Durchmesser von 100 $\mu$ und weniger. Dieser Wert lehnt sich an Befunde von SPANNER (1935), STIEVE (1940) sowie HOERMANN (1951) an. Danach

beträgt der Zottendurchmesser zwischen 25 und 110 µ. Die Durchmesser der Stammzotten liegen dagegen zwischen 110 und 1.500 µ. Nach übereinstimmender Ansicht kommt den Stammzotten nur eine Stützfunktion zu, während die Stoffaustauschfunktion bei diesen Strukturen in den Hintergrund rückt (z.B. BOYD u. HAMILTON, 1970). Zur quantitativen Auswertung der Fibrinoidablagerungen wurde ein Strichplattenokular verwendet (Zählokular nach BLASCHKE, Leitz-Werke, Wetzlar). Um eine Stichprobenauswahl zu gewährleisten, wurde nach Auszählen eines Gesichtsfeldes bei gleichbleibender 100facher Vergrösserung zur Beurteilung des nächsten ein vorgegebener Abstand am Kreuztisch eingestellt. Durch dieses Vorgehen wurde die willkürliche Suche nach reichlich oder wenig Fibrinoidablagerungen ausgeschaltet. In der dritten Gruppe, in der Fibrinoidablagerungen in den Tertiärzotten mit denen in den übrigen Zotten verglichen werden sollten, wurden je Placenta 100 Gesichtsfelder ausgezählt, die in vorgegebenen Abstand lokalisiert lagen. Die statistischen Untersuchungen wurden bei Normalverteilung in den Kollektiven mit dem t-Test durchgeführt.

Ergebnisse

In den Placenten der 9. - 16. Schwangerschaftswoche fanden sich signifikant mehr Fibrinoidablagerungen als in Placenten der 17. - 28. Schwangerschaftswoche (Tab. 2). Weitere signifikante Unterschiede waren nicht festzustellen. Trotzdem lässt sich als eindeutige Tendenz ablesen, dass die Fibrinoidablagerungen in der Frühschwangerschaft ausgedehnter waren als im späteren Verlauf. Auch bei den Gestoseplacenten der nächsten Untersuchungsgruppe war ein solcher Trend zu erkennen (Tab. 3).

Beim Vergleich der Placenten nach EPH-Gestose und unkomplizierter Schwangerschaft lagen alle Messwerte im Gestosekollektiv höher als nach unkomplizierter Gravidität (Tab. 3). Die Placenten des VIII. Schwangerschaftsmonats nach EPH-Gestose enthielten signifikant mehr Fibrinoidablagerungen, die zum teilweisen Ersatz des Zottenstromas geführt hatten. Die Zahl der Zotten, mit voll-

ständigem Ersatz des Stromas war dagegen in beiden Kollektiven fast gleich. Die im X. Schwangerschaftsmonat geborenen Placenten zeigten das gleiche Verhalten: Nach EPH-Gestose waren signifikant mehr Ablagerungen von Fibrinoid in einem Teil des Stromas zu sehen als nach unkomplizierter Schwangerschaft. Dagegen fand sich im IX. Schwangerschaftsmonat keine signifikante Vermehrung der Fibrinoidablagerungen nach EPH-Gestose. Auch Placenten der 41. und 42. Schwangerschaftswoche zeigten solche Unterschiede nicht.
Fasst man die Untersuchungsergebnisse der 29. - 42. Schwangerschaftswoche zusammen (Tab. 4), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Placenten nach EPH-Gestose und unkomplizierter Schwangerschaft, bezogen auf Zotten mit teilweisem Ersatz des Stromas durch Fibrinoid. Der vollständige Ersatz des Zottenstromas war statistisch nicht signifikant grösser in den Gestoseplacenten. Wurden teilweiser und vollständiger Ersatz des Zottenstromas addiert, waren die Unterschiede wieder statistisch signifikant.
Bei dem Versuch, den Schweregrad der EPH-Gestose mit der Menge der Fibrinoidablagerungen in den Tertiärzotten zu korrelieren, stellte sich heraus, dass nach leichter Gestose der Prozentsatz der teilweise und vollständig fibrinoid umgewandelten Tertiärzotten etwa den Werten nach unkomplizierter Schwangerschaft entsprach (Tab. 5 im Vergleich zu Tab. 3 und 4). Bei mittelgradigen und schweren Gestosen dagegen waren deutlich höhere Werte zu finden, wenn sich auch statistisch signifikante Unterschiede nicht errechnen liessen.

Der Vergleich der Fibrinoidablagerungen in den Tertiärzotten und Zotten aller Grösse zeigte sowohl nach EPH-Gestose als nach unkomplizierter Schwangerschaft in beiden Lokalisationen entsprechende Ergebnisse (Tab. 6). Die Tertiärzotten enthielten nach EPH-Gestose ebenso wie die Zotten jeder Grösse einen höheren Prozentsatz von Fibrinoidablagerungen im Stroma als nach unkomplizierter Schwangerschaft, wenn sich auch signifikante Unterschiede in einigen Kollektiven nicht ergaben.

Diskussion: Die Untersuchungen der unterschiedlich alten Placenten nach unkomplizierter Schwangerschaft zeigten den grössten Prozentsatz an Fibrinoidablagerungen in der 9. - 16. Schwangerschaftswoche. Zwei verschiedene Deutungsmöglichkeiten könnten die Vermehrung des Fibrinoidanteils erklären.

Es wäre denkbar, dass in der Frühschwangerschaft eine andere immunologische Situation zwischen Mutter und Kind als im späteren Stadium besteht, die Mutter reagiert lebhafter auf das Allotransplantat Kind. Durch Untersuchungen von LEWIS und TERASAKI (1971) wurde dies bestätigt. Die Autoren untersuchten in der gemischten Lymphocytenkultur immunkompetente Zellen der Schwangeren im ersten Trimenon mit väterlichen Zellen. Es ergab sich eine abgeschwächte Immunantwort der Mutter. Gegenüber Lymphocyten nichtverwandter männlicher Individuen zeigte sich jedoch keine Depression. Damit übereinstimmend fand sich bei der Erstgebärenden im ersten Trimenon für eine zelluläre Immunantwort kein Hinweis, die allerdings mit Fortschreiten der Schwangerschaft durch einen Antikörpertiter nachweisbar wurde (YOUTANANUKORN et al., 1974).

Im zweiten Trimester zeigten sich in der gemischten Lymphozytenkultur geringere Reaktionen der mütterlichen Lymphozyten gegen die väterlichen Zellen als im ersten Drittel, während gegenüber nichtverwandten männlichen Lymphozyten die Verhältnisse unverändert waren. Wurde einige Wochen post partum mit väterlichen und mütterlichen Lymphozyten eine Vergleichsuntersuchung durchgeführt, wurden die väterlichen Zellen als gleich fremd wie die anderer Probanden während der Schwangerschaft von den mütterlichen Zellen angesehen. Daraus lässt sich schliessen, dass es sich bei dem möglicherweise als Immuntoleranz zu bezeichnenden Zustand der Mutter während der Schwangerschaft um einen reversiblen Prozess handelt. Weiterhin unterstützend sind Untersuchungen von PETRUCCO und Mitarbeitern (1976), die eine Abnahme der Transformationsrate von Lymphoblasten im Verlauf der Schwangerschaft fanden.

Die morphometrischen Ergebnisse bestätigen damit die Vorstellung, dass die immunologische Situation zwischen Mutter und Fet sich nach dem ersten Trimenon verändert. Es ist jedoch bei dieser Deutungsmöglichkeit zu berücksichtigen, dass die untersuchten Schwangerschaften der 9. - 16. Schwangerschaftswoche ausschliesslich Aborte darstellten, und keine Fälle von Abruptio graviditatis enthielten. So ist es durchaus vorstellbar, dass den prozentual vermehrten Fibrinoidablagerungen zusätzlich eine pathologische Bedeutung zukommt. Das quantitativ vermehrte Fibrinoid könnte Zeichen einer so starken immunologischen Auseinandersetzung zwischen Mutter und Fet sein, dass es zur Abstossung der Schwangerschaft kommt. Diese Erklärung steht in guter Uebereinstimmung mit serologischen Untersuchungen, wonach die Entstehung von Aborten durch Störungen des immunologischen Gleichgewichtes zwischen Vater und Mutter ausgelöst werden soll (SMITH und BEER, 1976, ROCKLIN et al., 1976).

Nachdem der erhöhte Prozentsatz von Fibrinoidablagerungen in der Frühschwangerschaft zu Vorstellungen über eine Abhängigkeit von einer lebhafteren immunologischen Auseinandersetzung geführt hat, lassen auch die weiteren Ergebnisse einen solchen Schluss zu. Die Placenten nach EPH-Gestose wurden deshalb ausgewählt, da bei der Entstehung dieser Erkrankung die Auseinandersetzung des väterlichen und mütterlichen Immunsystems während der Schwangerschaft von zentraler Bedeutung zu sein scheint.

Nach zahlreichen Untersuchungen kommt es während der ungestörten Schwangerschaft in vitro zu einer abgeschwächten Antwort materner Lymphozyten auf Phytohämagglutinin-Stimulierung (KNOBLOCH et al., 1976; HERVA, 1976). Diese wird Serumfaktoren oder schwangerschaftsspezifischen Hormonen zugeschrieben (KASAKURA, 1971; ADCOCK et al., 1973; HSU, 1974; DAMBER et al., 1975; PATTILLO et al., 1976; NEED et al., 1976; PETRUCCO et al., 1976). Auch der Fähigkeit fetaler Lymphozyten, die mütterliche Lymphozytenaktivität zu hemmen, wird

bei diesem Geschehen grosse Bedeutung beigemessen (OLDING et al., 1974). Bei der EPH-Gestose jedoch zeigte sich im Gegensatz zur ungestörten Schwangerschaft bei der in-vitro-Testung der maternen Lymphozyten eine veränderte Antwort gegenüber Phytohämagglutinin (NEED et al., 1976; PETRUCCO et al., 1976). In der gemischten Lymphozytenkultur (GILLE et al., 1977) fand sich bei 76 Mutter-Kind-Paaren nach EPH-Gestose eine signifikant erhöhte Lymphozytenaktivität der Mutter gegenüber Normalschwangeren.

Aufgrund dieser Ergebnisse wären in den Placenten neben den bekannten makroskopischen Veränderungen wie Infarkten, intervillösen Thromben und verringerter Haftfläche (GILLE und HALBACH, 1978) Zeichen einer solchen vermehrten immunologischen Auseinandersetzung zu erwarten. Tatsächlich waren Fibrinoidablagerungen nach EPH-Gestose deutlicher ausgeprägt als nach unkomplizierter Schwangerschaft. Auch andere Untersucher konnten eine Vermehrung der prozentualen Verteilung von Fibrinoid in den terminalen Zotten nachweisen (JAKOBOVITS und TRAUB, 1972).
Dass es erst durch Berücksichtigung der teilweise fibrinoid umgewandelten Zotten zu statistisch signifikanten Unterschieden zwischen beiden Kollektiven kam, lässt die Wichtigkeit erkennen, die auch den Anfangsstadien einer fibrinoiden Umwandlung zukommt. In Untersuchungen von GILLE und HALBACH (1975) konnte gezeigt werden, dass dieser teilweisen fibrinoiden Umwandlung, die lichtmikroskopisch erkennbar ist, Stadien vorausgehen, die nur durch spezielle Färbetechnik mit PAS (vergleiche SEN und LANGLEY, 1974) oder durch die Fluoreszenzantikörpertechnik dargestellt werden. Es erscheint somit nicht nur von Bedeutung, dass die vermehrten Fibrinoidablagerungen als Zeichen einer abgelaufenen verstärkten immunologischen Reaktion zwischen Mutter und Kind zu sehen sind. Vielmehr bedeutet auch der ausgedehnte Nachweis dieses Fibrinoid in den für den Stoffaustausch so bedeutungsvollen Tertiärzotten eine empfindliche Einschränkung der Resorptionsfläche und stellt ein sichtbares Korrelat für den Begriff der Placentainsuffizienz dar. Zusammen mit den bereits erwähnten makroskopischen

Veränderungen der Gestose-Placenta muss den Fibrinoidablagerungen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der sogenannten "small-for-date" Kinder zugeschrieben werden.

Liess sich in den gemischten Lymphozytenkulturen von Müttern mit EPH-Gestose und ihren Kindern keine Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung finden, so sind die Fibrinoidablagerungen deutlich ausgeprägter bei schweren als bei leichten EPH-Gestosen. Folgt bei Untersuchungen in der gemischten Lymphozytenkultur die Krankheit dem Alles- oder Nichts-Gesetz (GILLE et al., 1977), sind die Fibrinoidablagerungen als Folgezustand dieser immunologischen Imbalance in ihrer Ausdehnung von der Schwere der Krankheitsbilder abhängig.

Damit ist es durch die hier vorgelegten Untersuchungen gelungen, die Fibrinoidablagerungen in den Tertiärzotten der Placenta in einem anderen Licht darzustellen als dies bislang der Fall war. Wurden sie bisher ausschliesslich als passive Ablagerungsprodukte angesehen, muss dies aufgrund der vorgelegten Ergebnisse korrigiert werden. Bereits die Lokalisation unter dem intakten Zottenepithel spricht gegen eine solche Entstehung. Die prozentuale Vermehrung der Fibrinoidablagerungen in der Frühschwangerschaft und nach EPH-Gestose macht deutlich, dass Fibrinoid den Folgezustand einer immunologischen Auseinandersetzung zwischen Mutter und Foetus darstellt. Die Menge der Fibrinoidablagerungen ist direkt mit der Intensität der immunologischen Reaktion korreliert. Die Bezeichnung "fibrinoide Nekrose", wie sie früher allgemein üblich war, ist demnach als falsch anzusehen und sollte nicht mehr verwendet werden.

Abschliessend sei noch darauf hingewiesen, dass nicht nur in den für den Stoffaustausch wichtigen Tertiärzotten sich nach EPH-Gestose vermehrt Fibrinoidablagerungen finden, sondern auch in den Zotten aller Grössen. Damit stellt diese Vermehrung ein allgemeines Phänomen dar. Da sich aber die Niederschläge in den Tertiärzotten morphometrisch bedeutend exakter auswerten lassen, wurden die vorliegenden Untersuchungen ausschliesslich an diesen Zotten durchgeführt.

TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Tab. 1: Gestose-Index (modifiziert nach Organisation Gestose).
Tab. 2: Fibrinoidablagerungen in den Tertiärzotten von Placenten der 9. - 42. Schwangerschaftswoche.
Tab. 3: Teilweiser und vollständiger Ersatz des Stromas von Tertiärzotten nach EPH-Gestose und unkomplizierter Schwangerschaft.
Tab. 4: Fibrinoidablagerungen in den Tertiärzotten nach EPH-Gestose und unkomplizierter Schwangerschaft. (Zusammenfassung der Befunde in Tab. 2).
Tab. 5: Teilweiser und vollständiger Ersatz des Stromas der Tertiärzotten im Vergleich zum Schweregrad der EPH-Gestose.
Tab. 6: Fibrinoidablagerungen im Stroma der Tertiärzotten und Zotten aller Grössen nach EPH-Gestose und unkomplizierter Schwangerschaft (37. - 42. Schwangerschaftswoche).

Abb. 1: Fibrinoidablagerungen in der Placenta (aus STRAUSS, 1967).
Abb. 2: Fibrinoidablagerungen in einer Tertiärzotte mit vollständigem Ersatz des Stromas. 42. Schwangerschaftswoche. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. 274-fach.
Abb. 3: Beginnende Fibrinoidablagerung in einer Tertiärzotte (Pfeil) 42. Schwangerschaftswoche, Hämatoxylin-Eosin-Färbung. 274-fach.
Abb. 4: Beginnende Fibrinoidablagerung in einer Tertiärzotte (Pfeil) Mens IV. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. 348-fach.

| GESTOSE - INDEX | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Blutdruck mmHg | systolisch | <140 | 140-155 | 160-180 | >180 |
| | diastolisch | < 90 | 90-95 | 100-110 | >110 |
| Oedeme nach Bettruhe | | keine | tibiale | generalisierte | - |
| Proteinurie | Stixmethode | 0,(+) | + | ++ | +++ |
| oder | Esbach ‰ | < 0,5 | 0,5-1,9 | 2-5 | > 5 |
| oder | Biuret g/24 Std | < 0,2 | 0,2-1,9 | 2-5 | > 5 |

Tab. 1: Gestose - Index (modifiziert nach Organisation Gestose)

| | SCHWANGERSCHAFTSWOCHEN | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 9 - 16 | 17 - 28 | 29 - 36 | 37 - 42 |
| n | 17 | 28 | 7 | 10 |
| $\bar{x}$ | 11,93* | 8,90* | 7,31 | 8,82 |
| s | 6,27 | 3,42 | 2,60 | 2,50 |

Tab. 2: Fibrinoidablagerungen in den Tertiärzotten von Placenten der 9. - 42. Schwangerschaftswoche

n Zahl der untersuchten Fälle

$\bar{x}$ mittlerer Anteil vollständig fibrinoid umgewandelter Zotten bezogen auf 1 000 ausgezählte Endzotten/Fall in %

s Standardabweichung

* $2p < 0,05$

| Schwangerschafts-wochen | | EPH - GESTOSE | | | UNKOMPLIZIERTE SCHWANGERSCHAFT | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | teilweise | vollständig | teilweise u. vollständig | teilweise | vollständig | teilweise u. vollständig |
| 29 - 32 (M.VIII) | n | | 4 | | | 4 | |
| | $\bar{x}$ | 4,42* | 2,81 | 7,23 | 2,10* | 2,62 | 4,72 |
| | s | 1,43 | 0,70 | 1,98 | 0,63 | 1,40 | 1,45 |
| 33 - 36 (M.IX) | n | | 15 | | | 4 | |
| | $\bar{x}$ | 3,24 | 2,41 | 5,65 | 2,51 | 2,37 | 4,88 |
| | s | 1,40 | 0,93 | 2,03 | 1,19 | 0,79 | 1,83 |
| 37 - 40 (M.X) | n | | 22 | | | 20 | |
| | $\bar{x}$ | 2,84** | 1,96 | 4,80** | 2,17** | 1,80 | 3,97** |
| | s | 1,10 | 0,70 | 1,20 | 0,94 | 0,86 | 1,35 |
| 41 - 42 (M.XI) | n | | 7 | | | 11 | |
| | $\bar{x}$ | 2,41 | 2,26 | 4,67 | 2,33 | 1,81 | 4,14 |
| | s | 1,08 | 1,04 | 2,00 | 1,10 | 0,85 | 1,41 |

Tab. 3: Teilweiser und vollständiger Ersatz des Stromas von Tertiärzotten nach EPH-Gestose und unkomplizierter Schwangerschaft

* $2p < 0,025$ **,*** $2p < 0,05$

| | EPH-Gestose | | | Unkomplizierte Schwangerschaft | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | teilweise | vollständig | teilweise u. vollständig | teilweise | vollständig | teilweise u. vollständig |
| n | | 48 | | | 39 | |
| $\bar{x}$ | 3,03* | 2,22 | 5,25** | 2,24 | 1,95 | 4.19** |
| s | 1,29 | 0,85 | 1,78 | 0,96 | 0,92 | 1,55 |

Tab. 4: Fibrinoidablagerungen in den Tertiärzotten nach EPH-Gestose und unkomplizierter Schwangerschaft (Zusammenfassung der Befunde in Tab. 2)

*,** $2p < 0{,}005$

| | Schweregrad der EPH-Gestose | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | leicht | mittelgradig | schwer | ? | insgesamt |
| n | 13 | 12 | 14 | 9 | 48 |
| $\bar{x}$ | 4,52 | 5,54 | 5,93 | 4,86 | 5,25 |
| s | 1,66 | 1,49 | 2,08 | 1,57 | 1,78 |

Tab. 5: Teilweiser und vollständiger Ersatz des Stromas der Tertiärzotten im Vergleich zum Schweregrad der EPH-Gestose

leicht: Gestose-Index 2-4
mittelgradig: Gestose-Index 5-8
schwer: Gestose-Index 9-11
?: Gestose-Index nicht bestimmt

| | EPH - GESTOSE | | | | UNKOMPLIZIERTE SCHWANGERSCHAFT | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tertiärzotten | | | alle Zotten | Tertiärzotten | | | alle Zotten |
| | teilweise | vollständig | teilweise u. vollständig | | teilweise | vollständig | teilweise u. vollständig | |
| n | 10 | | | | 10 | | | |
| $\bar{x}$ | 2,95 | 1,77 | 4,72 | 9,25 | 2,01 | 1,61 | 3,62 | 8,82 |
| s | 1,31 | 0,66 | 1,37 | 2,60 | 1,13 | 0,70 | 1,57 | 2,50 |

Tab. 6: Fibrinoidablagerungen im Stroma der Tertiärzotten und Zotten aller Grössen nach EPH-Gestose und unkomplizierter Schwangerschaft (37. - 42. Schwangerschaftswoche)

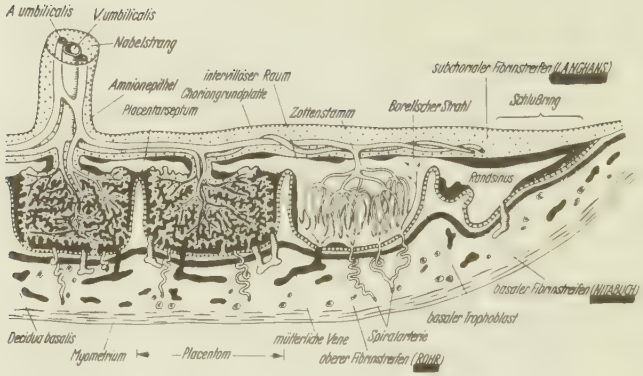


Abb. 1 : Fibrinoidablagerungen in der Placenta (aus STRAUSS, 1967).

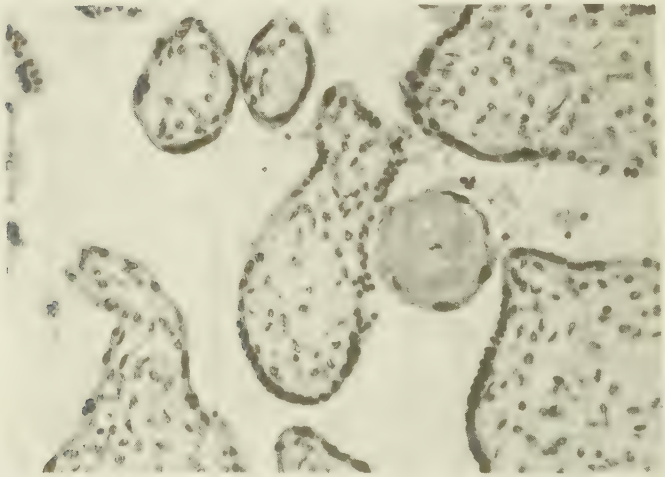

Abb. 2 : Fibrinoidablagerungen in einer Tertiärzotte mit vollständigem Ersatz des Stromas.
42. Schwangerschaftswoche. Hämatoxylin-Eosin-Färbung.
274-fach

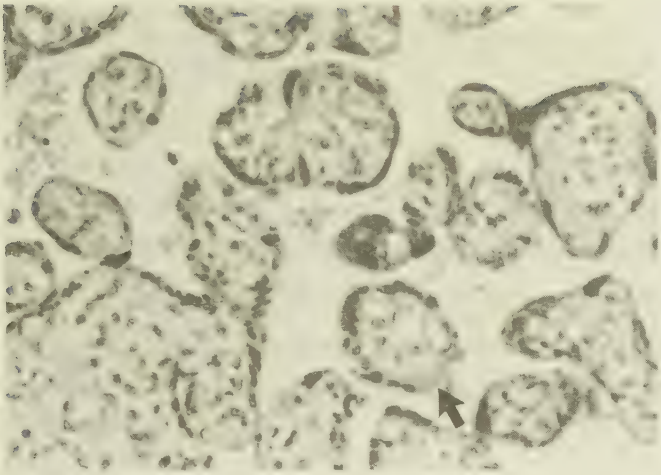

Abb. 3 : Beginnende Fibrinoidablagerung in einer Tertiärzotte (Pfeil) 42. Schwangerschaftswoche, Hämatoxylin-Eosin-Färbung 274-fach.

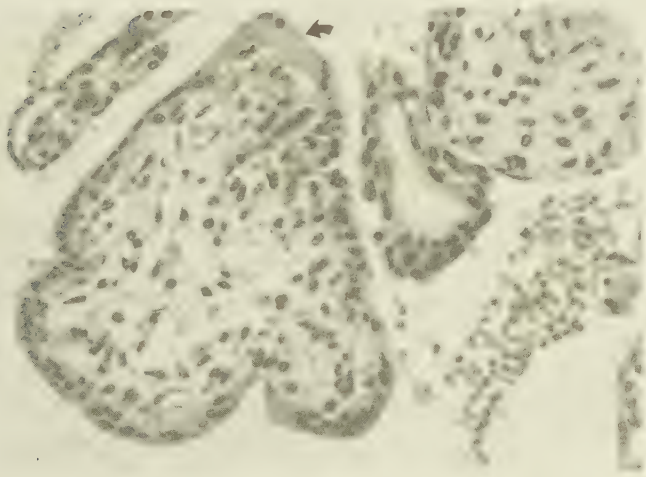

Abb. 4 : Beginnende Fibrinoidablagerung in einer Tertiärzotte (Pfeil) Mens IV. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. 348-fach.

Danksagung:

Die Arbeit geht auf einen Vorschlag meines verehrten Lehrers Herrn PD Dr. med. Jochen GILLE zurück. Für seine intensive Betreuung, seine stete Hilfsbereitschaft und sein grosses Engagement darf ich an dieser Stelle herzlich danken.

Grosszügigerweise hat Herr Prof. Dr. med. Karl-Heinrich WULF das Korreferat übernommen. Seine Anregungen haben mir sehr geholfen. Für seine Mühe darf ich auch ihm herzlich danken.

LITERATURVERZEICHNIS

ADCOCK, E.W., TEASDALE, F., AUGUST, C.S., COX, S., MESCHIA, G., BATTAGLIA, F.C., NAUGHTON, M.A.: Human chorionic gonadotropin: its possible role in maternal lymphocyte suppression
Science 181: 845-847, 1973.

BENEKE, G., RAKOW, A.D., RAKOW, L., SCHMITT, W.: Nachweis von Fibrin und Amyloid mit morphologischen Methoden in Gewebeschnitten
Beitr.Path.141: 404-427, 1970.

BLASCHKE, R.: Indivekte Volumen-, Oberflächen-, Grössen- und Formfaktorbestimmungen mittels Zählfiguren in Schnittebenen mit dem Leitz-Zählokular
Leitz-Mitt. Wiss. u. Techn. 4: 44-49, 1967.

BOYD, J.D., HAMILTON, W.J.: The human placenta
Heffer, Cambridge, 1970.

BURNET, F.M.: A genetic approach to ageing
Med.Techn.Publ., Lancaster, 1974.

BURSTEIN, R., FRANKEL, S., SOULE, S.D., BLUMENTHAL, H.T.: Aging of the placenta: autoimmune theory of senescence
Am.J.Obstet.Gynecol.116: 271-276, 1973.

McCORMICK, J.N., FAULK, W.P., FOX, H., FUDENBERG, H.H.: Immunohistological and elution studies of the human placenta
J.Exp.Med.133: 1-18, 1971.

DAMBER, M.G., v.SCHOULTZ, B., STIGBRAND, T., TAERNVIK, A.: Inhibition of the mixed lymphocyte reaction by the pregnancy zone protein
FEBS.letters 58: 29-32, 1975.

FISCHER, H., WEKERLE, H.: Versagt im Alter die Steuerung der immunologischen Selbsttoleranz ?
Verh.Dtsch.Ges.Path.59: 126-127, 1975.

GILLE, J., BOERNER, P., REINICKE, J., KRAUSE, P.H., DEICHER, H.: Ueber die Fibrinoidablagerungen in den Endzotten der menschlichen Placenta
Arch.Gynäk.217: 263-271, 1974.

GILLE, J., HALBACH, G.: Entstehung von Fibrinoid in der menschlichen Placenta und seine Bedeutung für die Ueberlebensfähigkeit des Feten. Immunhistologische Untersuchungen
Fortschr.Med.93: 1681-1685, 1975.

GILLE, J., WILLIAMS, J.H., HOFFMAN, C.P.: The feto-maternal lymphocyte interaction in preeclampsia and in uncomplicated pregnancy
Europ.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.7: 227-238, 1977.

GILLE, J., HALBACH, G.: Welche Faktoren beeinflussen die Grösse der Placenta bei EPH-Gestose ?
in: RIPPMANN, E.T., STAMM, H., Hrsg.: EPH-Gestosis.9.Meeting Organisation Gestosis p. 184-191
Organisation Gestosis Press, 1978.

GROESCHEL-STEWART, U., HERMANN, U., SCHWALM, H.: "Groundsubstance" resembling amyloid extracted from the cervical portion of human cervix uteri
Brit.J.exp.Path.54: 192-197, 1973.

HERVA, E.: Mixed lymphocyte culture reactivity of neonatal lymphocytes
Lancet: 919-920, 1976.

HIJMANS, W.: Die pathogenetische Rolle von altersabhängigen Immundysfunktionen
Verh.Dtsch.Ges.Path.59: 118-127, 1975.

HOERMANN, G.: Lebenskurven normaler und entwicklungsunfähiger Chorionzotten
Arch.Gynäk.181: 29-43, 1951.

HSU, CCS: Peripheral blood lymphocytes responses to phytohemagglutinin and pokeweed mitogen during pregnancy
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.146: 771-775, 1974.

JAKOBOVITS, A., TRAUB, A.: Klinische Bedeutung der fibrinoiden Degeneration von Chorionzotten
Zbl.Gynäkol.94: 16-21, 1972.

KASAKURA, S.: A factor in maternal plasma during pregnancy that suppresses the reactivity of mixed leukocyte culture
J.Immunol.107: 1296-1301, 1971.

KNOBLOCH, V., JOUJA, V., POSPISIL, M.: Feto-maternal relationship in normal pregnancy in mixed lymphocyte cultures
Arch.Gynäkol.220: 249-255, 1976.

LEWIS, J.L., TERASAKI, P.I.: HL-A leukocyte antigen studies in women with gestational trophoblastic neoplasms
Am.J.Obstet.Gynecol.111: 547-554, 1971.

NEED, J.A.: The response of lymphocytes to phytohaemagglutinin in women with pre-eclampsia
Brit.J.Obstet.Gynaecol.83: 438-440, 1976.

OLDING, L.B., BENIRSCHKE, K., OLDSTONE, M.B.A.: Inhibition of mitosis of lymphocytes from human adults by lymphocytes from human newborns
Clin.Immunol.Immunopathol.3: 79-89, 1974.

PATTILLO, R.A., SHALABY, M.R., HUSSA, R.O., BAHL, O.P., MATTINGLY, R.F.: Effect of crude and purified HCG on lymphocyte blastogenesis Obstet.Gynecol.47: 557-561, 1976.

PETRUCCO, O.M., SEAMARK, R.F., HOLMES, K., FORBES, I.J., SYMONS, R.G.: Changes in lymphocyte function during pregnancy Brit.J.Obstet.Gynaecol.83: 245-250, 1976.

ROCKLIN, R.E., KITZMILLER, J.L., CARPENTER, C.B., GOROVOY, M.R., DAVID, J.R.: Maternal-fetal reaction. Absence of an immunologic blocking factor from the serum of women with chronic abortions New Engl.J.Med.295: 1209-1213, 1976.

SCHROEDER, J.: Transplacental passage of blood cells J.Med.Genet.12: 230-237, 1975.

SEN, D.K., LANGLEY, F.A.: Villous basement membrane thickening and fibrinoid necrosis in normal and abnormal placentas Am.J.Obstet.Gynecol.118: 276-281, 1974.

SIMMONS, R.L.: Histoincompatibility and the survival of the fetus: current controversies Transpl.Proc.1: 47-52, 1969.

SMITH, W.G., BEER, A.E.: Current concepts of reproductive immunobiology J.Perinat.Med.4: 59-71, 1976.

SPANNER, R.: Mütterlicher und kindlicher Kreislauf der menschlichen Placenta und seine Strombahnen Zschr.Anat.Entwicklgesch.105: 163-242, 1935.

STIEVE, H.: Die Entwicklung und der Bau der menschlichen Placenta Zschr.mikroskop.-anat.Forsch.48: 287-358, 1940.

STRAUSS, F.: Die normale Anatomie der menschlichen Placenta in: STRAUSS, F., BENIRSCHKE, K., DRISCOLL, S.G.: Placenta. p. 1-96 Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1967.

WALFORD, R.L.: Immunologic theory of aging: current status Fed.Proc.33: 2020-2027, 1974.

WYNN, R.: Noncellular components of the placenta Am.J.Obstet.Gynecol.103: 723-739, 1969.

YOUTANANUKORN, V., MATANGKASOMBUT, P., OSATHANONDH, V.: Onset of human maternal cell mediated immune reaction to placental antigens during the first pregnancy Clin.Exp.Immunol.16: 593-598, 1974.

LEBENSLAUF

| | |
|---|---|
| 13.8.1950 | Geboren in Kronach, BRD. Eltern: Kurt Baudler und Hildegard, geb. Schmidt. |
| 1956 - 1960 | Besuch der Volksschule in Rugendorf, Lkrs. Kulmbach. |
| 1960 - 1969 | Besuch der Neusprachlichen-Gymnasien in Neuendettelsau, Lkrs. Ansbach und in Kulmbach. |
| Juni 1969 | Zeugnis der Reife. |
| 1969 - 1970 | Oekotrophologisches Praktikum. |
| WS 70/71 - WS 71/72 | Oekotrophologie-Studium an der TU-München. |
| SS 72 - SS 78 | Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg. |
| Seit 1977 | Verheiratet mit Dr. Martin Kubelik. |
| 1978 - 1979 | Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Basel. |
| 13.11.1979 | Bestehen der ärztlichen Prüfung. |

Feldbuch, den 27.11.1979

Gudrun Kubelik

Gudrun Kubelik

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80